



Universiteit
Leiden
The Netherlands

Functional and structural neuroimaging in Huntington's disease

Odish, O.F.F.

Citation

Odish, O. F. F. (2019, December 5). *Functional and structural neuroimaging in Huntington's disease*. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/81189>

Version: Publisher's Version

License: [Licence agreement concerning inclusion of doctoral thesis in the Institutional Repository of the University of Leiden](#)

Downloaded from: <https://hdl.handle.net/1887/81189>

Note: To cite this publication please use the final published version (if applicable).

Cover Page



Universiteit Leiden

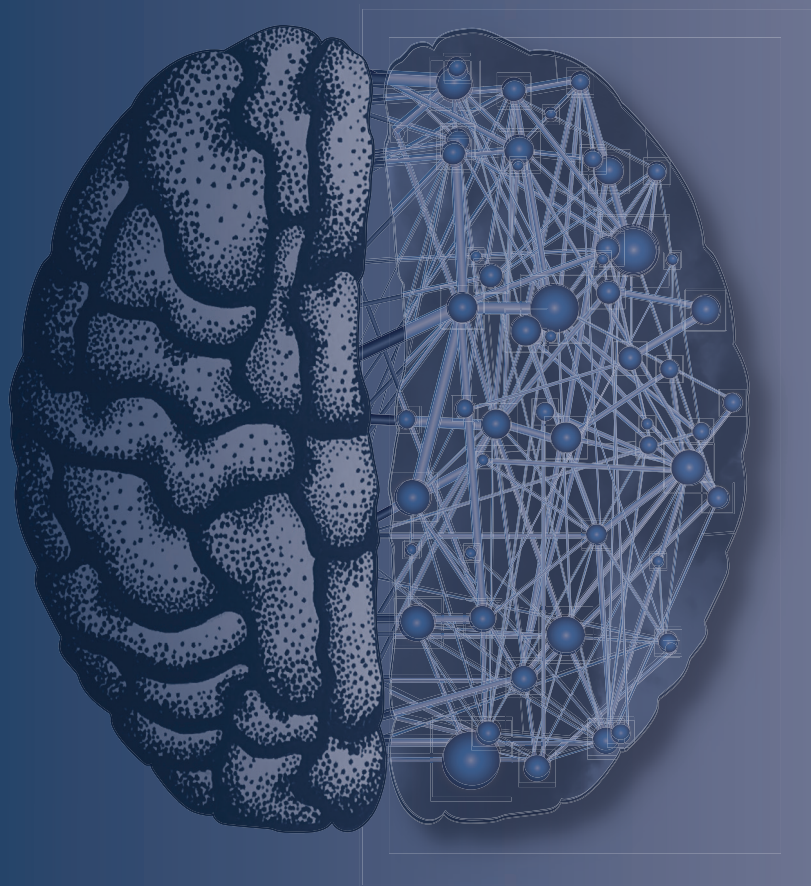


The handle <http://hdl.handle.net/1887/81189> holds various files of this Leiden University dissertation.

Author: Odish, O.F.F.

Title: Functional and structural neuroimaging in Huntington's disease

Issue Date: 2019-12-05



Nederlandse samenvatting

Dankwoord

List of publications

Curriculum vitae

Nederlandse samenvatting

De in dit proefschrift gepresenteerde neuroimaging en neurofysiologische bevindingen geven een aantal belangrijke inzichten in de potentiële waarde van deze parameters als biomarkers bij de ziekte van Huntington (HD). Een breder begrip van structurele en functionele hersenpathologie in verschillende stadia van HD helpt ons ook richting te geven aan toekomstig onderzoek. Door gebruik te maken van resting state functional magnetic resonance imaging (RS-fMRI), diffusie MRI, elektro-encefalografie (EEG) en visual evoked potentials (VEP), hebben wij gepoogd een brede benadering te hanteren om het samenspel tussen structuur en functie in de pathogenese van HD en tussen ziektestadia en progressie weer te geven. Door deze methodes toe te passen hebben wij potentiële objectieve surrogaatmarkers gepresenteerd die gebruikt kunnen worden als uitkomstmaten in klinisch onderzoek. Ook hebben wij ons begrip van de (subklinische) veranderingen van de ziekte vergroot.

In een vervolgonderzoek van drie jaar hebben wij ondanks het toepassen van drie verschillende analysemethoden geen verschillen in de mate van veranderingen in functionele connectiviteit kunnen vinden tussen premanifeste HD (preHD) en gezonde controles met RS-fMRI (**Hoofdstuk 2**). Dit was onverwacht gezien eerdere cross-sectionele resultaten die suggereerden dat functionele connectiviteit op groepsniveau een onderscheidende marker zou kunnen zijn tussen preHD en gezonde controles.¹ Tegelijkertijd was er wel significant meer striatale atrofie in preHD vergeleken met gezonde controles. Wij concludeerden dat deze resultaten wijzen op een lagere sensitiviteit van RS-fMRI om longitudinale verschillen in de preHD groep te laten zien vergeleken met volume MRI-maten van het striatum. Dit zou kunnen komen door de lagere signaal-ruisverhouding van RS-fMRI vergeleken met volumematen. Anderzijds zou dit mogelijk verklaard kunnen worden door compensatoire processen die zorgen voor een ogenschijnlijk normale hersenfunctie in preHD ondanks voortschrijdende neurodegeneratie dan wel volumeverlies. Wat de eigenlijke verklaring ook is, het is wel een zeer relevante bevinding in het kader van de zoektocht naar longitudinale biomarkers in preHD. Hierbij lijkt RS-fMRI geen reële kandidaat te zijn om de effectiviteit van interventies in deze populatie te beoordelen, zeker niet binnen een realistisch tijds kader voor een klinisch onderzoek.

Door gebruik te maken van diffusion tensor imaging (DTI) hebben wij laten zien dat zowel globale alsook striatale microstructurele hersenafwijkingen in verschillende stadia van HD voorkomen en dat er significante associaties zijn tussen neurocognitieve en diffusiematen (**Hoofdstuk 3**). Prestatie op de Symbol Digit Modalities Test (SDMT) was hoofdzakelijk geassocieerd met diffusiematen verkregen uit witte stof, terwijl prestatie op de Stroop Word Reading task alleen geassocieerd was met diffusiematen verkregen uit grijze stof. Dergelijke bevindingen kunnen de selectie van de meest geschikte cognitieve maten bevorderen, afhankelijk van het verwachte hoofdeffect van een interventiestudie. Deze studie heeft geen significante longitudinale verschillen in microstructurele organisatie tussen manifeste HD, preHD en gezonde controles laten zien over een tijdsperiode van twee jaar. Ook deze resultaten waren onverwacht, gezien het feit dat neurodegeneratie in HD een langzaam proces is en microstructurele veranderingen logischerwijs

vooraf moeten gaan aan de macrostructurele afwijkingen. Toch bleek ook deze methode minder sensitief te zijn in het aantonen van longitudinale verschillen vergeleken met volume MRI-maten (in het bijzonder van het striatum). Deze bevinding wordt waarschijnlijk veroorzaakt door de lagere signaal-ruisverhouding van deze methode vergeleken met volumematen. Anderzijds zou dit kunnen komen door een werkelijke afwezigheid van meetbare significante veranderingen in het diffusieprofiel van de bestudeerde globale en striatale structuren zoals gemeten met DTI binnen twee jaar. Niettemin gaf deze studie interessante inzichten in de microstructurele organisatie van (pre)HD hersenen. In manifeste HD vonden wij een diffusiepatroon wat kan wijzen op een toename van weefselpermeabiliteit, extracellulair vocht en/of interaxonale ruimte door neuronaal verval. Een dergelijk patroon van diffusieveranderingen is geassocieerd met chronische witte stof degeneratie.^{2,3} In de preHD groep vonden wij dat alleen de axiale diffusiviteit in witte stof significant hoger was dan die van gezonde controles, een bevinding wat richting axonale atrofie kan wijzen. Deze bevindingen suggereren dat zowel axonale degeneratie als myeline veranderingen een belangrijke rol spelen in witte stof pathologie in HD en verspreid aanwezig zijn door de hersenen. Gezien het feit dat de eerste verandering die in preHD gezien wordt een hogere axiale diffusiviteit van witte stof is, kan dit betekenen dat axonale degeneratie optreedt voorafgaand aan het later gevonden patroon passend bij chronische witte stof degeneratie. Deze resultaten bevestigen eerdere bevindingen en geven meer steun aan deze hypothese.⁴

Voor het eerst in HD onderzoek hebben wij een longitudinale analyse uitgevoerd met behulp van grafentheorie (GTA) op diffusie MRI data (**Hoofdstuk 4**). Met behulp van deze methode hebben wij de dynamiek van het connectoom beschreven en regionale en globale topografische eigenschappen van hersennetwerken in kaart gebracht in verschillende stadia van HD vergeleken met gezonde controles. Door deze methode toe te passen hebben wij de traditionele neuroimaging aanpak van het bestuderen van losse hersencomponenten verruild voor een integraal netwerkaanpak. We lieten zowel cross-sectionele als longitudinale verschillen tussen de groepen zien en correlaties tussen graafeigenschappen enerzijds en klinische- en gedragsmaten anderzijds, wat ons nieuwe inzichten gaf in de dynamiek van hersenpathologie in HD. Zo waren zowel de linker orbitofrontale cortex als de linker lobulus paracentralis longitudinaal aangedaan in vroeg manifeste HD en in preHD-B (de groep die het dichtst zit bij het voorspelde optreden van de karakteristieke motore symptomen, waarna de manifeste fase volgens definitie begint). De orbitofrontale cortex is betrokken bij besluitvorming en cognitieve en emotionele verwerking, processen waarvan bekend is dat die progressief aangedaan raken in HD.⁵ In de lobulus paracentralis, een component van het sensomotore systeem, is bij eerder onderzoek in HD atrofie aangetoond.⁶ In de gecombineerde preHD groep was de linker mediale prefrontale cortex aangedaan vergeleken met gezonde controles. Deze regio is betrokken bij planning en probleemoplossing en eerder onderzoek heeft een verbinding gelegd tussen verminderde functionele connectiviteit aldaar met een aangetaste executive functie in HD.^{7,8} Deze bevindingen geven potentiële aanwijzingen voor de structurele correlaten van de achteruitgang van hogere cognitieve functies in premanifeste gendragers. Daarnaast hebben wij laten zien dat de small-world organisatie nog gespaard is in preHD en in vroeg manifeste HD. We suggereerden dat interventie gericht kan zijn op het behoud van deze normale hersenorganisatie, zeker gezien de

verwachte achteruitgang hierin in latere stadia van de ziekte. Hoewel een dergelijke achteruitgang nog niet in studies aangetoond is, bestaat wel de suggestie hiervoor gezien de (niet significante) afname in deze maat die we binnen onze HD cohort vonden. Longitudinale toenames in de Unified Huntington's Disease Rating Scale total motor score (UHDRS-TMS) waren negatief gecorreleerd aan de small-world maat in de vroeg manifeste groep, wat suggereert dat een afname in de "bedradingsefficiëntie" gerelateerd was aan een toename in motorsymptomen. Een noemenswaardige bevinding in preHD was het verkrijgen van de hub-status van de rechter gyrus parietalis superior in het tweede meetmoment, aangezien deze structuur eerder aangewezen is als een gebied wat zorgt voor een compensatoir effect voor het behoud van normale motore functie in preHD.^{9,10} We concludeerden dat het bestuderen van het connectoom niet alleen een nieuwe benadering biedt met een biomarker potentie in HD, maar ook nieuwe inzichten geeft in compensatoire strategieën van de hersenen in neurodegeneratieve aandoeningen. Voorgaande studies van het connectoom in andere neurodegeneratieve ziekten zoals de ziekte van Alzheimer hadden de waarde van deze benadering reeds laten zien.^{11,12}

Wij hebben microstructurele veranderingen in de occipitale cortex in verschillende stadia van HD longitudinaal onderzocht (**Hoofdstuk 5**). Deze structuur heeft geen primaire aandacht genoten in HD onderzoek, terwijl er toenemend bewijs is voor een vroege betrokkenheid van de occipitale regio's in HD neurodegeneratie.¹³⁻¹⁵ Wij vonden ziektestadium specifieke longitudinale verschillen in HD alsook correlaties met gedragsmaten. We concludeerden dat deze bevindingen het bewijs versterken van een belangrijke betrokkenheid van de occipitale cortex in HD neuropathologie. Omdat deze resultaten statistisch sterk significant waren en verkregen waren via een volledig automatische methode, hebben wij verder geconcludeerd dat deze benadering een objectieve biomarker kandidaat is in HD. De twee jaar tijdsperiode van de studie is ook haalbaar voor het evalueren van potentiële effecten van een interventiestudie. In de preHD-B populatie liet alleen de gyrus occipitalis medius longitudinale veranderingen zien in diffusieprofiel, wat de suggestie wekt dat deze structuur als eerste betrokken raakt in de neurodegeneratieve cascade van de occipitale regio's in HD. We bespraken dat hoewel er geen specifieke visuele symptomen bekend zijn in HD, er wel afwijkingen zijn in visuomotorische verwerking alsook problemen met emotieherkenning.¹⁶⁻¹⁸ We suggereerden dat het bestuderen van de occipitale cortex mogelijk sensitiever is om ziekteprogressie in preHD te meten vergeleken met het corpus callosum en/of cingulum.¹⁹ De gevonden afwijkingen in diffusieprofiel van de occipitale cortex in HD komen mogelijk door verstoring van celmembranen door neuronale verval waarbij een toename van permeabiliteit en interaxonale ruimte ontstaat. Hoewel de oorzaak van een preferentiële neurodegeneratie van de occipitale regio in HD onbekend blijft, menen wij dat dit te maken kan hebben met de hoge metabole eisen aldaar. Hierdoor zouden de gevolgen van excitotoxiciteit in deze regio eerder merkbaar zijn.

We hebben vervolgens onze aandacht gevestigd op neurofysiologie, waarbij we kwantitatieve elektro-encefalografie (qEEG) maten als potentiële biomarkers in HD hebben onderzocht (**Hoofdstuk 6**). In deze cross-sectionele studie construeerden wij een classificator van hoge kwaliteit door gebruik te maken van een machinaal leren algoritme. In het kort waren wij in staat om EEG's

van HD en gezonde controles van elkaar te onderscheiden met een nauwkeurigheid groter dan 80%. We concludeerde dat deze vorm van automatische classificatie potentie heeft om verder ontwikkeld te worden als een biomarker in HD. Interessant genoeg vonden wij sterke correlaties tussen qEEG maten en zowel de UHDRS-TMS als de SDMT, beide klinische maten waarvan bekend is dat die longitudinaal veranderen in de (pre-)manifeste fase. We veronderstelden dat de in deze studie gevonden afwijkingen primair worden gedreven door een deregulatie van hersennetwerk oscillaties door GABA-erge disfunctie in HD. Omdat het om een cross-sectionele studie ging, hebben wij longitudinale data nodig om de potentie van deze methode als biomarker in HD te kunnen evalueren. Wel verwachten we dat deze potentie aanwezig zal zijn gezien de sterke correlaties met klinische markers van achteruitgang, wat ondersteuning geeft aan het idee van een meetbare en progressieve verandering in hersenactiviteit bij HD. Correlaties tussen qEEG en modaliteiten die veranderen met ziekteprogressie kunnen tot qEEG gedreven tools leiden die helpen om het effect van interventiestudies te monitoren.

Door een multimodale benadering te hanteren, hebben wij patronen gevonden die een nauwe relatie suggereren tussen de structurele organisatie van het visuele systeem en de bijbehorende functionele verwerking (**Hoofdstuk 7**). Onze bevindingen van hogere diffusiviteit en minder efficiënte verwerking binnen het visuele systeem gecombineerd met een verlaagde VEP responsiviteit, wijzen op een minder effectief visueel verwerkingssysteem in HD. We konden echter geen correlaties vinden met twee visuele testen. Dat laatste zou kunnen komen door andere visuele netwerken die gebruikt worden voor het verwerken van deze testen of compensatoire hersenactiviteit. Hoewel niet verwacht wordt dat deze resultaten geschikt zullen zijn als praktische biomarkers in HD, bieden die wel additioneel inzicht in de gevolgen van neurodegeneratie op het visuele systeem in HD, wat relevant is in het kader van de bevindingen zoals beschreven in Hoofdstuk 5. Gezien de complexe relatie tussen hersenstructuur en -functie zal een multimodale benadering zoals we hier hebben gebruikt waarschijnlijk de meest geschikte manier zijn om dergelijke relaties te kunnen verhelderen.

Toekomstperspectieven

In de vorige hoofdstukken presenteerden wij potentiële biomarker opties voor HD. Wanneer we onze bevindingen samen met die in de literatuur beschouwen, verwachten we dat een combinatie van verschillende modaliteiten en methodologieën de meest sensitieve en accurate biomarker zal onthullen. In het geval van (micro-)structurele hersenbeeldvorming verwachten wij dat een “polymarker” van beeldvormingstechnieken de beste ziekteprogressie maat zal bieden. Longitudinale volumematen van het striatum gecombineerd met diffusiematen van de occipitale cortex, bijvoorbeeld, zouden een dergelijke maat kunnen bieden. Gebruikmaken van machinaal leren algoritmes om de best mogelijke combinatie van onderscheidende beeldvormingspatronen te vinden is waarschijnlijk een goede benadering.²⁰ Op het vlak van hersenfunctie verwachten wij niet dat (resting state) fMRI een belangrijke rol zal spelen als longitudinale biomarker in HD. Wel verwachten wij dat EEG's geanalyseerd met geavanceerde methodes zoals machinaal leren

mogelijk wel als biomarkers van hersenfunctie in HD zouden kunnen dienen, waarmee die mogelijk bruikbaar kunnen worden voor het beoordelen van het effect van ziekte-modificerende middelen.

Zoals in de introductie reeds benoemd, zou HD als een multisysteem neurodegeneratieve aandoening beschouwd moeten worden, wat maakt dat een veelzijdige, multivariate biomarker benadering doelmatig zal zijn. Een dergelijke holistische aanpak zou inzichten kunnen bieden in de achtereenvolgende veranderingen die uiteindelijk leiden tot de laatste gemeenschappelijke route van neuronale disfunctie en dood. We bevelen, waar mogelijk, het gebruik van geautomatiseerde methodes aan om de hoogste mate van objectiviteit te waarborgen en om snelle en gestandaardiseerde interpretatie van data te faciliteren in grote multicenter studies. Wel blijft visuele kwaliteitscontrole essentieel bij gebruik van automatische technieken voor MRI beeld segmentatie.

Als toevoeging aan de biomarkers onderzocht in dit proefschrift, zal een combinatie met klinische en biochemische markers nodig zijn om het effect van een interventiestudie volledig in kaart te brengen. Deze markers zullen complementaire informatie geven over zowel ziektestaat als specifieke effecten van een potentiële therapie. Het is verder van belang om verschillende markers te gebruiken, gezien het feit dat een therapie effect verschillend kan zijn op verschillende markers. Een dergelijke benadering is essentieel voor het verduidelijken van de sequentie waarin de verschillende markers tijdens het ziekteproces veranderen. Dit kan op zijn beurt helpen om het aantal deelnemers dat nodig is om een interventie effect aan te tonen te reduceren door selectie van ziektestadium specifieke markers.²¹ Verder kunnen dergelijke onderzoeken leiden tot nauwkeurigere voorspellingen voor de verwachte tijd tot ziektepresentatie op individueel niveau. Resumerend raden wij als kernwoord voor toekomstig biomarker onderzoek in HD *combinatie* aan.

Referenties

- 1 Dumas EM, van den Bogaard SJ, Hart EP, et al. Reduced functional brain connectivity prior to and after disease onset in Huntington's disease. *Neuroimage Clin.* 2013;2:377-384.
- 2 Burzynska AZ, Preuschhof C, Backman L, et al. Age-related differences in white matter microstructure: region-specific patterns of diffusivity. *Neuroimage* 2010; 49:2104-2112.
- 3 Concha L. A macroscopic view of microstructure: Using diffusion-weighted images to infer damage, repair, and plasticity of white matter. *Neuroscience* 2014;276:14-28.
- 4 Hobbs NZ, Cole JH, Farmer RE, et al. Evaluation of multimodal, multi-site neuroimaging measures in Huntington's disease: Baseline results from the PADDINGTON study. *Neuroimage Clin.* 2012;2:204-211.
- 5 Kringelbach ML, Rolls ET. The functional neuroanatomy of the human orbitofrontal cortex: evidence from neuroimaging and neuropsychology. *Prog Neurobiol.* 2004;72: 341-372.
- 6 Kassubek J, Juengling FD, Kioschies T, et al. Topography of cerebral atrophy in early Huntington's disease: a voxel based morphometric MRI study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004;75:213-220.
- 7 Alvarez JA, Emory E. Executive function and the frontal lobes: a meta-analytic review. *Neuropsychol Rev.* 2006;16:17-42.
- 8 Unschuld PG, Liu X, Shanahan M, et al. Prefrontal executive function associated coupling relates to Huntington's disease stage. *Cortex* 2013;49:2661-2673.
- 9 Klöppel S, Draganski B, Siebner HR, et al. Functional compensation of motor function in pre-symptomatic Huntington's disease. *Brain* 2009;132:1624-1632.
- 10 Scheller E, Abdulkadir A, Peter J, et al. Interregional compensatory mechanisms of motor functioning in progressing preclinical neurodegeneration. *Neuroimage* 2013;75: 146-154.
- 11 He Y, Chen Z, Evans A. Structural insights into aberrant topological patterns of large-scale cortical networks in Alzheimer's disease. *J Neurosci.* 2008;28:4756-4766.
- 12 Reijmer YD, Leemans A, Caeyenberghs K, et al. Disruption of cerebral networks and cognitive impairment in Alzheimer disease. *Neurology* 2013;80:1370-1377.
- 13 Tabrizi SJ, Langbehn DR, Leavitt BR, et al. Biological and clinical manifestations of Huntington's disease in the longitudinal TRACK-HD study: cross-sectional analysis of baseline data. *Lancet Neurol.* 2009;8:791-801.
- 14 Henley SM, Wild EJ, Hobbs NZ, et al. Relationship between CAG repeat length and brain volume in premanifest and early Huntington's disease. *J Neurol.* 2009;256:203-212.
- 15 Hobbs NZ, Henley SM, Ridgway GR, et al. The progression of regional atrophy in premanifest and early Huntington's disease: a longitudinal voxel-based morphometry study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2010;81:756-763.
- 16 Tabrizi SJ, Scahill RI, Owen G, et al. Predictors of phenotypic progression and disease onset in premanifest and early stage Huntington's disease in the TRACK-HD study: analysis of 36-month observational data. *Lancet Neurol.* 2013;12:637-649.
- 17 Say MJ, Jones R, Scahill RI, et al. Visuomotor integration deficits precede clinical onset in Huntington's disease. *Neuropsychologia* 2011;49:264-270.
- 18 Henley SM, Novak MJ, Frost C, et al. Emotion recognition in Huntington's disease: a systematic review. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews* 2012;36:237-253.
- 19 Poudel GR, Stout JC, Dominguez DJ, et al. Longitudinal change in white matter microstructure in Huntington's disease: The IMAGE-HD study. *Neurobiology of Disease* 2014;74:406-412.
- 20 Mason SL, Daws RE, Soreq E, et al. Predicting clinical diagnosis in Huntington's disease: An imaging polymarker. *Ann Neurol.* 2018;83:532-543.
- 21 Byrne LM, Rodrigues FB, Johnson EB, et al. Evaluation of mutant huntingtin and neurofilament proteins as potential markers in Huntington's disease. *Sci Transl Med.* 2018;10 (458).